

BEST AVAILABLE COPY

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)**2.036.453**

(21) N° d'enregistrement national :

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)**69.07326**

BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE
PUBLICATION

(22) Date de dépôt..... 14 mars 1969, à 15 h 10 mn.

Date de la décision de délivrance 14 décembre 1970.

Publication de la délivrance..... B.O.P.I. — « Listes » n° 47 du 24-12-1970.

(51) Classification internationale (Int. Cl.).... A 61 k 7/00.

(71) Déposant : HENRY Michel, résidant en France (Hauts-de-Seine).

Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

(54) Produit cosmétique.

(72) Invention :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15^e)

69 07326

2036453

La présente invention est relative à un produit cosmétique.

On a déjà proposé d'utiliser à des fins thérapeutiques des mucines riches en acide sialique et aussi des mucopolysaccharides neutres ou fucomucines en provenance de muqueuse gastrique de mammifères, en particulier de porcs.

On sait que les mucines sont des glycoprotéides dans lesquels la liaison entre la copule glucidique et la copule protidique est plus ou moins la bile. On en rencontre, notamment, comme constituants des sécrétions internes de l'organisme humain.

D'après la classification de Jeanloz, les glycoprotéides se répartissent en deux groupes, les glycosamino-glycuronoglycane (nommés aussi mucopolysaccharides acides) et les glycoprotéines.

Les représentants du premier groupe sont les suivants:

- acide hyaluronique,
- dermatanes-sulfates,
- chondroïtines-sulfates,
- kératanes-sulfates,
- héparine,
- héparitine.

Il s'agit d'hétéroglycane renfermant des acides uroniques et des hexosamines. Parmi les acides uroniques, il faut citer l'acide glucuronique, l'acide galacturonique et l'acide iduronique et parmi les hexosamines, la glycosamine et la galactosamine ainsi que leurs dérivés N-acétylés. Ainsi, en particulier, L.A. FRANSSON et L. RÖDEN (J. Biol. Chem. 1967, 242, p. 4161-4169 et 4170-4175) ont trouvé que, dans la peau de porc figurait un dermatane-sulfate renfermant un tétrasaccharide qui contient à la fois de l'acide D-glucuronique et de l'acide L-iduronique. Un peu plus tard, dans Arkiv för Kemi, 1968, 29, pages 95 à 98, L.A. Fransson a confirmé que les dermatanes-sulfates isolés de la peau et du cordon ombilical étaient des corps à molécule hybride contenant à la fois de l'acide D-glucuronique et de l'acide L-iduronique. Il a trouvé, dans la muqueuse intestinale du porc, un dermatane sulfate dans lequel les acides uroniques se composent de 95% d'acide L-iduronique et 5% d'acide D-glucuronique. Selon lui, les dermatanes-sulfates de différentes sources présentent un grand polymorphisme. Le taux, la localisation et la répartition de l'acide D-glucuronique varie considéra-

69 07326

2

2036453

blement.

Dans le groupe des mucopolysaccharides acides, un sous-groupe se distingue nettement des autres, celui des substances renfermant un radical de sulfate $-O-SO_2(OH)$, c'est-à-dire 5 les substances de la liste indiquée ci-dessus, sauf l'acide hyaluronique.

La caractéristique du produit cosmétique qui fait l'objet de la présente demande est de contenir au moins un glycoprotéide.

10 Des produits particulièrement intéressants sont ceux qui, comme glycoprotéide ou parmi leurs glycoprotéides, renferment au moins un dermatane-sulfate.

En pratique, on peut utiliser en tant que sources de glycoprotéides, les produits qui en contiennent et sont préparés 15 à partir de muqueuses, glandes, viscères et peaux, ainsi que des embryons et cordons ombilicaux de mammifères, plus spécialement de mammifères, en particulier de porcs et aussi de mollusques marins, des cultures bactériennes et des algues marines. Des matières premières recommandées sont les muqueuses gastropyloriques de 20 mammifères, plus spécialement la partie fundique ou muqueuse rouge d'estomac de porc.

Pour préparer des matières contenant des glycoprotéides et convenant à la préparation de produits cosmétiques, on peut, d'une façon générale, recourir aux méthodes connues d'obtention de ceux-ci.

On peut, tout d'abord, se contenter d'épuiser par de l'eau alcalinisée au moyen de soude jusqu'à un pH de 9, les matières premières préalablement découpées et broyées, plus spécialement les muqueuses, glandes, viscères, peaux, embryons ou 30 cordons ombilicaux puis ajouter de l'acide chlorhydrique jusqu'à un pH de 2 à l'extrait visqueux ainsi obtenu, ce qui fournit un précipité impur de mucopolysaccharides acides.

Bien qu'on puisse utiliser directement un tel précipité, il est préférable de préparer une matière moins impure, 35 comme on va maintenant l'exposer.

On peut obtenir un produit glycoprotéidique particulièrement approprié en soumettant la matière première à une protéolyse dégradant les protéines jusqu'au stade de produits solubles et en ajoutant un agent de précipitation quaternaire tel 40 que du bromure ou du chlorure de cétyl triméthyl ammonium ou du

69 07326

3

2036453

chlorure de cétyl pyridinium ou encore du lactate de diamino-6,9 éthoxy-2 acridine en milieu de faible force ionique, afin de séparer les mucopolysaccharides acides. Au lieu d'ajouter un tel agent au produit de la protéolyse, on peut aussi le soumettre à une chromatographie de filtration sur colonne de gel de Sephadex (gel de dextran polymérisé en présence d'épichlorhydrine en milieu alcalin) ou à une chromatographie par échange d'ions sur DEAE-Sephadex.

A titre d'exemples, on rappellera ci-après des techniques connues de préparation de mucopolysaccharides acides à partir de muqueuses gastriques de porcs.

A) Les muqueuses gastriques sont découpées, homogénéisées et épuisées par de l'eau alcalinisée avec de la soude à pH 9. Il suffit d'ajouter de l'acide chlorhydrique à l'extrait visqueux, jusqu'à pH 2, pour que les mucopolysaccharides acides précipitent.

Toutefois il y a avantage à soumettre l'extrait visqueux à l'action d'une protéase, en particulier de subtilisine isolée du filtrat d'une culture de *Bacillus subtilis*, de pronase obtenue à partir de *Streptomyces griseus*, de papaine ou de pepsine.

Dans le cas de la pronase, par exemple, on peut opérer avec un rapport enzyme/substrat de 1/40 à une température de 37°C, pendant 24 à 48 heures, le milieu ayant été tamponné à un pH de 7,3 au moyen d'acétate de calcium 0,01 M.

25 Avec la papaine, on peut opérer à un pH de 6,5 (tampon au phosphate 0,01 M), avec un rapport enzyme/substrat de 1/100 à 55-60°C, pendant 12 heures.

Avec la pepsine, dont le choix est recommandé, on opère à un pH de 1,6 (obtenu de préférence au moyen d'acide chlorhydrique), à 37°C, durant environ 48 heures.

La copule protidique ayant ainsi été séparée de la copule glucidique, on règle la force ionique du produit de la protéolyse à une faible valeur et on ajoute du chlorure ou du bromure de cétyl triméthyl ammonium qui provoque la formation 35 d'un complexe insoluble avec cette copule. A ce stade on peut, si on le désire, éléver graduellement la force ionique du milieu au moyen, par exemple de chlorure de sodium ou de chlorure de magnésium, afin de précipiter sélectivement et ainsi d'isoler les divers mucopolysaccharides acides (J.E. Scott, *Methods of 40 biochem. anal.*, 1960, 8, p. 145). Au lieu de ces composés d'amino-

69 07326

4

2036453

nium quaternaires, on peut aussi utiliser, à pH 1,5 du lactate de diamino-6,9 éthoxy-2 acridine ou de chlorure de cétyl pyridinium.

B) On part, par exemple, d'un kg de poudre acétonique de peau de porc. On la met en suspension dans 5 l d'eau dont le pH a été abaissé à 5,5 au moyen de tampon à l'acétate et à laquelle on a ajouté suffisamment de chlorure de sodium pour en amener la concentration à 0,5 M, de l'acide éthylène diamino tétracétique (concentration 0,01 M) et du chlorhydrate de cystéine (concentration 0,01 M). On y ajoute 500 g de papaine cristallisée. On porte 50 heures à 65-70°C avec faible agitation. On refroidit, on ajoute 100 g de CELITE (adjuvant de filtration) et on filtre sur un Büchner garni de 300 g de CELITE. Le gâteau de filtration est lavé avec 2 l de NaCl 0,5 M.

15 Au filtrat additionné des eaux de lavage on ajoute 75 ml de chlorure de cétyl pyridinium en solution à 10% dans de l'eau contenant NaCl (0,5 M). Après 12 heures de repos à la température ambiante on ajoute 25 g de CELITE et on filtre sur un Büchner garni de 10 g du même adjuvant de filtration. Le gâteau de CELITE est agité durant 30 minutes à 40°C dans 250 ml d'une solution aqueuse renfermant $MgCl_2$ 1,0 M et 15% d'éthanol et on filtre sur du verre fritté. Pour reprécipiter les mucopolysaccharides acides dans le filtrat il suffit de diluer celui-ci de façon à abaisser la concentration de $MgCl_2$ à 0,3 M (on peut 25 utiliser pour cela une solution de chlorure de cétyl pyridinium à 0,05%).

C) On soumet la muqueuse, découpée en morceaux à une protéolyse en milieu aqueux acidifié à un pH de 1,6 au moyen d'acide chlorhydrique durant environ 48 heures vers 37°C; on filtre le produit, on règle le pH du liquide filtré à 1,5 en ajoutant un peu d'acide chlorhydrique et on y introduit environ 1 % de chlorure de cétyl pyridinium. Après 24 heures de repos à la température ambiante, on filtre pour séparer le précipité de mucopolysaccharides acides.

35 Il est à noter qu'en règle générale, les mucopolysaccharides acides peuvent être précipités par le chlorure ou le bromure de cétyl triméthyl ammonium, le chlorure de cétyl pyridinium et la diamino-6,9 éthoxy-2 acridine dans les solutions aqueuses contenant 0,3 M de $MgCl_2$ ou 0,5 M de NaCl et s'y redissolve 40 si la force ionique est portée en 1 M de $MgCl_2$ ou 2 M de NaCl

69 07326

5

2036453

En outre ils sont solubles dans les solutions d'éthanol contenant jusqu'à 15% en volume d'alcool et précipitent si la teneur en éthanol est de 18 à 50%; les dermatanes-sulfates précipitent dès 18%, l'héparine vers 40% et les chondroïtines sulfates à 50%.

De toute façon, on peut sécher le précipité final, le cas échéant en présence d'un excipient tel que le lactose.

Dans les produits qui font l'objet de l'invention le ou les glycoprotéides sont, de préférence, associés à des véhicules 10 ou excipients pour produits cosmétiques (la référence à une "association" ne devant pas exclure l'éventualité d'une combinaison chimique, comme on le verra plus loin). Le produit peut être présenté, par exemple, sous la forme d'un savon, d'un shampooing, d'une crème, d'une gelée, d'une pâte, d'une lotion ou d'un lait, 15 cette énumération n'étant pas limitative.

L'incorporation s'effectue selon les techniques usuelles d'introduction d'un ingrédient dans les compositions correspondantes; ainsi, dans le cas du savon, elle peut avoir lieu en fin de fabrication, avant le boudinage. En règle générale, la portion de glycoprotéides en particulier de mucopolysaccharides 20 acides, dans le produit final peut varier de 0,01 à 2 % en poids.

Les premiers essais d'incorporation de mucopolysaccharides acides à des savons ont été effectués à froid par mélange intime du produit obtenu protéolyse chlorhydrique de muqueuse 25 gastrique puis précipitation au chlorure de cétyl triméthyl ammonium et contenant 2 à 6 g d'extrait sec à 1000 g de savon de toilette en copeaux puis boudinage du mélange pour former des bâtonnets ou des pains de savon. On a constaté tout d'abord que la couleur initiale du savon s'accentuait d'autant plus que la proportion 30 de mucopolysaccharides présents était plus grande; sans que l'invention soit liée à une théorie quelconque, on peut présumer qu'un ré-arrangement moléculaire s'est produit dans le savon. On a constaté de plus qu'au lavage, ce savon laissait l'impression d'un contact plus doux avec l'épiderme, que la mousse était plus fine 35 et plus persistante, que le pouvoir de décrassage était plus marqué, enfin qu'après rinçage persistait sur la peau une pellicule de mucopolysaccharides qui la laisse douce au toucher, l'assouplit et la rosit légèrement par action vaso-dilatatrice sur les capillaires sanguins. De plus, après rinçage, les gouttes 40 d'eau tendent à conserver sur la peau leur forme globulaire, ce

69 07326

6

2036453

qui paraît souligner le caractère hydrophobe de la pellicule.

Un apprêt hydrophobe peut similairement subsister sur un tissu lavé au moyen du nouveau savon puis rincé.

Les mucopolysaccharides acides étant solubles dans l'eau à tous les pH courants (de 3 à 9), il est possible de réaliser des savons de toute acidité désirée du point de vue cosmétique.

Dans le cas d'une composition pour savon à barbe où la teneur en mucopolysaccharides acides est, de préférence, de 10 à 10 g comptés en extrait sec par kilo, ces derniers, en tenant la peau, facilitent le rasage ; l'impression de peau tendue persiste après rasage et il s'y ajoute une sensation de fraîcheur et de douceur.

Par suite de leur parenté structurale, les mucopolysaccharides acides utilisés conformément à l'invention offrent de l'affinité pour ceux que contiennent les phanères (notamment cheveux et ongles) et qui sont du type des kératanes-sulfates. On constate que, par exemple, les cheveux sont très souples et très soyeux après traitement avec un shampoing ou une lotion réalisée selon l'invention.

Les exemples suivants, non limitatifs, illustrent l'invention ; les parties sont des parties en poids et "MPA" signifie "mucopolysaccharides acides".

-EXEMPLE 1 : SAVON

25 . Savon de coprah	20 parties
. Savon de suif	80 "
. Oxyde de titane	0,05 "
. Colorant	0,03 "
. Parfum	1 "
30 . Eau	10 "
. M. P. A.	0,1 à 1 "

-EXEMPLE 2 : SHAMPOOING

35 . Laurylsulfate de sodium	10 parties
. Laurylsulfate de triéthanolamine	10 "
. Colorant	0,03 "
. Parfum	1 "
. Eau	80 "
. M.P.A.	0,02 à 0,05

- EXEMPLE 3 : CREME DE BEAUTE

40 . Stéarate de triéthanolamine	20 parties
----------------------------------	------------

69 07326

7

2036453

• Glycérine	5	parties
• Huile de vaseline	2	"
• Paraoxybenzoate de méthyle	0,5	"
• Anti-oxydant	0,1	"
5 • M. P. A.	0,1 à 1	"
• Eau	q.s.p.	
- <u>EXEMPLE 4 : DENTIFRICE</u>		
• Alginate de sodium ou carboxyméthyl cellulose	1	partie
10 • Glycérine	30	"
• Lauryl sulfo-acétate de sodium	2	"
• Sulfate dicalcique ou carbonate de calcium	45	"
• Paraoxybenzoate de méthyle	0,1	"
15 • Solution de saccharine à 50 %	0,1	"
• Colorant	0,03	"
• Parfum	1	"
• M. P. A.	0,2 à 1	"

69 07326

8

2036453

REVENDICATIONS

- 1.- Produit cosmétique caractérisé par le fait qu'il renferme au moins un glycoprotéide.
- 5 2.- Produit cosmétique caractérisé par le fait qu'il renferme au moins un dermatane sulfate.
- 3.- Produit cosmétique caractérisé par le fait qu'il renferme des mucopolysaccharides acides.
- 10 4.- Produit cosmétique caractérisé par le fait qu'il renferme une partie au moins des constituants du précipité que l'on obtient en soumettant à une protéolyse un tissu animal du groupe constitué par les muqueuses, glandes, viscères, peaux, embryons et cordons ombilicaux de mammifères puis en ajoutant au liquide de protéolyse un agent de précipitation des mucopolysaccharides acides, par exemple du chlorure ou du bromure de cétyl triméthyl ammonium, du chlorure de cétyl pyridinium ou du lactate 15 de diaminio-6,9 éthoxy-2 acridine.
- 20 5.- Produit cosmétique caractérisé par le fait qu'il renferme une partie au moins des constituants du précipité que l'on obtient en soumettant de la muqueuse gastropylorique de porc à une protéolyse chlorhydrique à pH 1,6 durant environ 48 heures vers 37°C, en ajoutant au produit ainsi obtenu, après filtration, assez d'acide chlorhydrique pour abaisser le pH à 1,5, en y ajoutant alors environ 1% de chlorure de cétyl pyridinium et en isolant le précipité formé après repos.
- 25 6.- Produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé par le fait que le ou les glycoprotéides sont présents à raison de 0,01 à 2 % en poids.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.